Rev. Acad. Canar. Cienc., XV (Núms. 3-4), 9-14 (2003) (publicado en agosto de 2004)

NUEVO METABOLITO SECUNDARIO AISLADO DEL *Ricinus communis* L. (Euphorbiaceae)

J.R. Herrera Arteaga* & J. Gutiérrez Luis
Instituto Universitario de Bio-Orgánica "Antonio González".
Avda. Astrofísico Sánchez, nº 2. 38206. La Laguna. Tenerife. E-mail: rherrera@ull.es

RESUMEN

Se describe el aislamiento de las semillas y frutos de *Ricinus communis* L. de un nuevo compuesto macrocíclico formado por la unión de tres unidades del ácido 2,17-dien-araquidónico, junto a los conocidos esteroide estigmasterol y cumarina 3,4-dimetoxi-6,8-dihidroxi-cumarina.

Palabras clave: *Ricinus communis*, Euphorbiaceae, ácido 2,17-dien-araquidónico, estigmasterol, 3,4-dimetoxi-6,8-dihidroxi-cumarina.

ABSTRACT

We have isolated from seeds and fruits of *Ricinus communis* a new macrocyclic compound integrated by the joining of three unities of 2,17-dien-araquidonic acid and the knows steroid stigmasterol and the coumarine 3,4-dimethoxy-6,8-dihydroxi-coumarine.

Key words: *Ricinus communis*, Euphorbiaceae, 2,17-dien-araquidonic acid, stigmasterol, 3,4-dimethoxy-6,8-dihydroxi-coumarine.

1. INTRODUCCIÓN

En nuestros laboratorios se vienen llevando a cabo en tiempos recientes, investigaciones fitoquímicas tendentes al aislamiento, elucidación estructural y evaluación de la actividad biológica y/o farmacológica de los metabolitos secundarios provenientes de varias familias botánicas, especialmente *Lamiaceae* [1], [2].

Diversificando el estudio a otras familias botánicas [3], hemos abordado ahora la familia *Euphorbiaceae*, y dentro de ella, las especies del género *Ricinus*, concretamente la especie ***Ricinus communis* L.**, vulgarmente conocida como Ricino.

2. DESCRIPCIÓN BOTÁNICA

El ricino es una planta que se caracteriza por tener un porte herbáceo-arbustivo, con una altura de hasta dos metros, con hojas palmeadas de color verde grisáceo oscuro (pasando a lo largo de su desarrollo, desde un rojizo púrpura hasta el verde oscuro) y una envergadura de hasta cuarenta centímetros de diámetro.



La inflorescencia es en forma de ciato (flores masculinas situadas en un nivel inferior a las femeninas y rodeando a éstas). Las flores masculinas constan de cáliz en tonos rojizos que al abrirse deja ver los estambres blanco-amarillentos. Las flores femeninas son globosas, tri o tetracarpelares, de textura espinosa flexible y color rojo.

Los frutos maduros son tricocas y/o tetracocas (según se compongan de 3 ó 4 partes), con una envoltura externa oscura espinosa rígida y otra interna lisa dehiscente, que es la que aloja a la semilla.

Las semillas son ovales, aplastadas dorsoventralmente, con una pequeña carúncula situada en el extremo de emergencia del embrión en la germinación. Su color es jaspeado de marrón y beige y su tamaño varía entre ocho y quince milímetros [4].

La savia, como en todas las euforbiáceas, consiste en un látex de color blanquesino.

Por último, habita en zonas ruderales, barrancos, etc., en suelos con alto contenido en compuestos nitrogenados.

3. ACCIONES FARMACOLÓGICAS

Proporcionalmente hablando, casi toda la actividad biológica y/o farmacológica del ricino se ha centrado en la de los compuestos químicos aislados de sus semillas [5]. De ellas se obtiene un aceite que curiosamente hoy dia se emplea principalmente como material lubricante para motores producidos por la industria aeronáutica, aunque antiguamente se usaba como purgante.

El componente mayoritario del aceite de semillas de ricino es el ácido ricinoléico, el cual actúa irritando la mucosa interior del intestino delgado, con lo que provoca reflejamente una estimulación (exageración) del peristaltismo, presentando una acción laxante a



dosis bajas y purgante a dosis medias o altas. Al entrar en contacto con la lipasa pancreática, el ácido ricinoléico se libera de sus glicéridos y lisa los constituyentes lipídicos de la membrana intestinal, lo que produce un incremento del peristaltismo que tiene como resultado una abundante evacuación de las heces líquidas sin dolores cólicos, al no haberse producido irritación de la mucosa intestinal.

Por otro lado, la ricina, principal alcaloide del aceite de semillas de ricino, es un potente inhibidor de la síntesis protéica, considerándose actualmente una interesante sustancia en la investigación de fármacos antitumorales, en el campo de los antivirales y de la inmunosupresión, así como una herramienta en neurología, por su capacidad de destrucción selectiva de neuronas.

Acoplando de forma reversible un anticuerpo monoclonal sobre la cadena A de la ricina, se puede conseguir una inmunotoxina que reaccione de forma específica con un anticuerpo determinado.

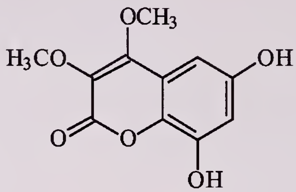
La administración por vía parenteral de ricina, ha mostrado ser altamente tóxica en animales (DL50 = 0.1 microgramos, en ratones), sin embargo es mucho menos tóxica cuando se administra oralmente.

En cuanto al uso global del aceite de ricino, debido a la virulencia de su acción purgante, hoy en dia está en desuso. En otro tiempo no muy lejano, se empleó masivamente para tratar el estreñimiento, para la limpieza intestinal preoperatoria, como coadyuvante en tratamientos antihelmínticos y en el tratamiento de las intoxicaciones. Es reseñable que no sería útil para el tratamiento de intoxicaciones por tóxicos liposolubles, ya que el incremento en la secreción de sales biliares facilitaría su absorción.

La intoxicación por consumo de semillas de ricino, depende del número de semillas ingeridas y de si se han masticado. En cualquier caso, revisten menos gravedad de lo que se citaba en los tratados clásicos (la mortalidad es excepcional). Las notificaciones más recientes de toxicidad por ingestión de ricino, se han relacionado con la toma de 10-15 semillas masticadas, y se manifestaron con cuadros de vómitos y diarrea. En estos casos, dado que la persistencia de las alteraciones digestivas podría comportar la deshidratación, hay que proceder a la evacuación del tóxico y mantenimiento del equilibrio electrolítico por medio de la administración de suero isotónico (por via oral o goteo parenteral).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

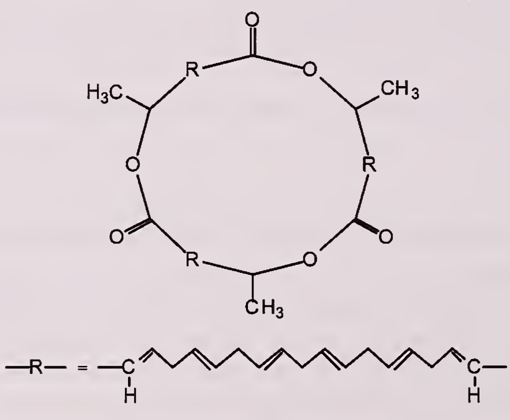
Del extracto n-hexánico a temperatura ambiente de semillas y frutos de ***Ricinus communis*** obtuvimos, después de repetidas cromatografías sobre Sephadex y gel de sílice, los siguientes metabolitos secundarios, ya conocidos: el esteroide **estigmasterol** y la cumarina **3,4– dimetoxi–6,8–dihidroxi-cumarina** (4). Además se aisló la nueva estructura macrocíclica (**2**), formada, presumiblemente, por la ciclación de tres unidades del ácido 2,17-dien-araquidónico (1), con uniones entre el oxígeno del –OH del ácido carboxílico en C-1 y el C-19 de la siguiente molécula, sucesivamente, hasta completar el ciclo.



(4)



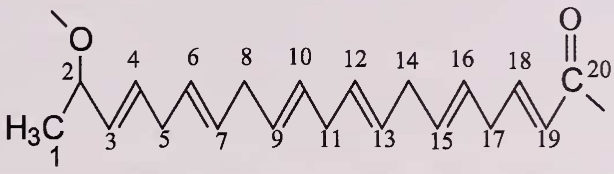
(1)



(2)

El producto (**2**) fue aislado como un aceite amarillo. En su espectro de masas de baja resolución se aprecia la existencia del ion molecular a m/z 894, para el que la espectrometría de masas de alta resolución da una fórmula empírica de $C_{60}H_{78}O_6$. En el espectro de infrarrojo se observa la presencia de una banda de absorción a 1750 cm^{-1}, que junto a dos bandas ubicadas a 1060 y a 1220 cm^{-1}, permiten afirmar la existencia de grupos esteres en la estructura de la molécula. Dos bandas situadas a 2950 y 2900 cm^{-1} hacen pensar en la existencia, respectivamente, de agrupamientos hidrocarbonados olefínicos y saturados en la

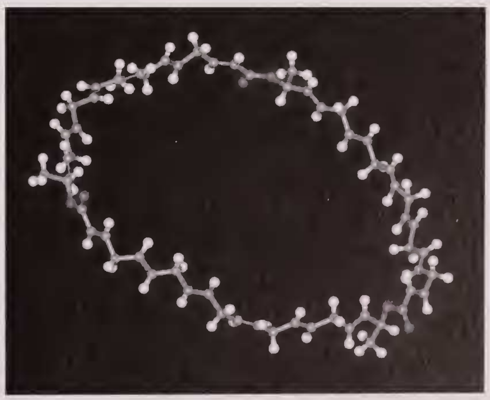
molécula. En el espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C se observa la existencia de un complejo de picos de absorción, de características tales, que nos dan pistas acerca de la existencia en (**2**) de tres unidades estructurales iguales y repetidas (3), que dotan a la molécula de una elevada simetría.



(3)

Ello se pone de manifiesto en que los picos absorven en grupos de a tres carbonos cada uno, como se aprecia al analizar sus intensidades. Así, se contabiliza la presencia en cada uno de los tres fragmentos estructurales (3) de un grupo $\underline{C}H_3$, a 20.79 unidades δ (C-1), un carbono carbonílico a 169.40 δ (C-20) y un grupo $\underline{C}$-O a 71.49 δ (C-2), junto a cinco grupos $\underline{C}H_2$, indistinguibles entre sí, a 31.9 δ y un conjunto de doce $\underline{C}$H de naturaleza olefínica, a 121, 128, 130.5, 130.9, 136 y 147.5 unidades δ. El espectro de resonancia magnética nuclear de ^{1}H presenta la existencia de una señal típica para protones de metilo alifático, como un doblete, centrado a 1.28 unidades δ, que integra para nueve protones en total, que se ha asignado a los tres grupos metilos C-1 (3) existentes en la estructura. Los tres protones geminales a dichos grupos metilos en C-2, aparecen como un quintuplete centrado a 5.12 δ, que integra para tres protones. El espectro muestra tambien centrado a 2.63 unidades δ, la existencia de un multiplete complejo, que integra para un total de doce protones, asignados a los protones sobre los carbonos C-5 y C-17 en cada uno de los fragmentos (3). A 2.57 δ se aprecia una señal multiplete, algo deformada, integrando para dieciocho protones, que se ha asignado a los protones sobre los carbonos C-8, C-11 y C-14 en los tres fragmentos (3). Centrados a 5.33, 5.49, 5.62, 6.29 y 6.37 unidades δ, se observan cinco tripletes, en ocasiones superpuestos, integrando cada uno de ellos para tres protones, que se han asignado a los protones sobre los carbonos C-3, C-16, C-4, C-19 y C-18, respectivamente, de cada uno de los tres fragmentos (3). Por último, centrado a 5.39 δ se aprecia la existencia de un multiplete complejo que integra para un total de 21 protones, asignado a los protones sobre los carbonos C-6, C-7, C-9, C-10, C-12, C-13 y C-15, en cada uno de los tres fragmentos (3).

A la luz de los datos espectroscópicos obtenidos, hemos propuesto la estructura (**2**) para nuestro producto, en la que fijaremos sus aspectos estereoquímicos, por medio del análisis de los resultados obtenidos de los experimentos bidimensionales de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN: COSY, ROESY, HMBC y HMQC, que nos encontramos realizando en la actualidad.



Modelo molecular de (2)

5. PARTE EXPERIMENTAL

El material vegetal de semillas y frutos de ***Ricinus communis*** fue recolectado en Arafo (sur de Tenerife), durante el año 2001, habiendo sido confrontado en el Departamento de Biología Vegetal de la Universidad de La Laguna.

PROCEDIMIENTOS GENERALES: Los espectros de IR fueron realizados usando el producto puro en forma de película sobre pastillas de KBr, empleando el espectrofotómetro Perkin-Elmer 1600 (FTIR). Los espectros de masas de baja resolución fueron tomados en un espectrómetro Hewlett-Packard 5995 a 70 eV y los de masas de alta resolución en un VG-Micromass ZAB-2F a 70 eV. Los espectros de RMN de ^{1}H y de ^{13}C se registraron en un Bruker WP-400 SY, a 400 MHz y 100 MHz, respectivamente, en CDCl3 y con TMS como referencia interna.

AISLAMIENTO DE LOS PRODUCTOS: 10.36 g de semillas y frutos de ***Ricinus communis*** secados al aire, fueron molidos finamente y extraidos de forma exhaustiva en n-hexano a temperatura ambiente hasta total agotamiento. La evaporación del disolvente rindió 1.674 g de extracto crudo, el cual fue sometido a sucesivas cromatografías sobre columna, usando Sephadex y gel de sílice (0.2-0.063 mm) como soportes sólidos y eluidas con la mezcla n-hexano/acetato de etilo (95/5). Así se logró aislar **estigmasterol** (124.6 mg), **3,4-dimetoxi-6,8-dihidroxi-cumarina** (4) (56.8 mg) y el compuesto (**2**) (98.3 mg).

ESTIGMASTEROL Y **3,4-DIMETOXI-6,8-DIHIDROXI-CUMARINA** (4): Sus datos físicos y espectroscópicos fueron totalmente superponibles a los de muestras auténticas.

(**2**): Obtenido como un aceite que no cristalizó. EM (m/z), (%): 894 $[M]^+$ (2.6), 812 (3.7), 782 (100), 687 (5.5), 600 (22.4), 531 (11.7), 503 (52.4); EM (alta resolución): $[M]^+$ a m/z 894.583 (calculado para $C_{60}H_{78}O_6$, 894.540); IR ν_{max} (KBr), (cm^{-1}): 2950, 2900, 1750, 1470, 1370, 1220, 1060; ^{13}C-RMN ($CDCl_3$), (δ): 20.79 (C-1, intensidad: 3 C), 31.9 (C-5, C-8, C-11, C-14, C-17, indistinguibles entre si, intensidad: 15 C), 71.49 (C-2, intensidad: 3 C), 121 (C-19, intensidad: 3 C), 128 (C-3, intensidad: 3 C), 130.5 (C-16, intensidad: 3 C), 130.9 (C-6, C-7, C-9, C-10, C-12, C-13, C-15, indistinguibles entre si, intensidad: 21 C), 136 (C-4, intensidad: 3 C), 147.5 (C-18, intensidad: 3 C), 169.40 (C-20, intensidad: 3 C); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$), (δ): 1.28 (9 H, *d*, -C$\underline{H}_3$-1x3), 2.57 (18 H, *m*, J = 6.16 Hz, H-8ax3, H-8bx3, H-11ax3, H-11bx3, H14ax3, H-14bx3), 2.63 (12 H, *m*, J_1 = 20.49 Hz, J_2 = 6.16 Hz, resp., H-5ax3, H-5bx3, H-17ax3, H-17bx3), 5.12 (3H, *quint*, H-2x3), 5.33 (3 H, *t*, H-3x3), 5.39 (21 H, *m*, H-6x3, H-7x3, H-9x3, H-10x3, H-12x3, H-13x3, H-15x3), 5.49 (3 H, *t*, H-16x3), 5.62 (3 H, *t*, H-4x3), 6.29 (3 H, *t*, H-19x3), 6.37 (3 H, *t*, H-18x3).

6. BIBLIOGRAFÍA

[1] MARRERO, J. G., SAN ANDRÉS, L. y J.G. LUIS. *Journal of Natural Products*, 65, nº 7, 986 (2002).

[2] MARRERO, J. G., SAN ANDRÉS, L., LUIS, J.G y M. L. RODRÍGUEZ. *Synlett*, nº 9, 1517 (2002).

[3] LUIS, J. G., HERRERA, J. R. y A. BELLO. *Natural Product Letters*, 14, nº 5, 379 (2000)

[4] VELASCO SANTOS, J. M.. *Botánica Aplicada*. McGraw-Hill, Madrid (1998).

[5] WEISS, R. *Zeitschrift für Phytotherapie*, 13, 71 (1992).